



Характеристика Беременности И Родов У Женщин При Сочетании Антифосфолипидного Синдрома И Коронавирусной Инфекции

1. Сулейманова Г. С.

Received 2nd Mar 2023,
Accepted 3rd Apr 2023,
Online 19th May 2023

¹ Бухарский государственный медицинский институт

Аннотация: Был изучен спектр антифосфолипидных антител (АФА) у пациенток с антифосфолипидным синдромом (АФС) во время пандемии коронавируса у 30 пациенток и 19 беременных женщин, перенесших коронавирусную инфекцию. Все больные находились на лечении в родильных домах г. Бухары и Каганского района.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, антифосфолипидный синдром, беременность, родильные дома, лечение.

Актуальность: В период пандемии изучение проблемы тромбофилических осложнений при беременности было одной из основных и перспективных задач современного акушерства [2, 3, 5]. Исследования последних 20 лет выявили отчётливую взаимосвязь между развитием аутоиммунных процессов и репродуктивными расстройствами в виде привычного невынашивания плода, первичного и вторичного бесплодия, преждевременных родов и аутореакции на фосфолипиды [10, 12].

Комплексное влияние взаимосвязанных деструктивных факторов (коронавирусная инфекция, наличие АФА, вредные привычки, нервные перенапряжения, нарушение режима сна и бодрствования) приводят, очевидно, к сдвигу гомеостаза во время беременности. При этом имеет место нарушение иммунного гомеостаза в организме женщин, что способствует выработке антител к собственным тканям организма [3, 4, 6].

В период беременности факторами риска являются также наследственные и приобретенные нарушения коагуляции (инфекции, воспаление, ожирение, дегидратация и т.д.). Послеродовой период представляет еще более высокий риск [8, 11] и в течение этого периода он увеличивается в 15–35 раз по сравнению с соответствующими по возрасту небеременными женщинами [10, 12].

Ежедневный риск связанных с беременностью ВТЭ максимально проявляется в течение первых 3–6 нед. после родов [3]. После этого он быстро снижается, хотя небольшой остаточный риск может сохраняться в течение 12 нед. после родов [13]. В структуре причин материнской смертности акушерская эмболия занимает одно из ведущих мест [12]. Материнская смертность встречается с частотой 0,1 на 100 000 родов при естественных родах и в 10 раз выше (1–1,6 на 100 000) после операции кесарева сечения [2].

Венозные тромбозы и эмболии относятся к неуправляемым причинам материнской смертности. Кроме этого, венозные тромбозы магистральных вен приводят к тромбированию сосудов плаценток, тем самым способствуя ухудшению маточно-плацентарного кровообращения и внутриутробного состояния плода [6], что создает реальную угрозу жизни и здоровью не только матери, но и плода.

Чтобы лучше понять проблему тромбофилических состояний необходимо уточнить, что же такое гемостаз и как он «работает»?

Система гемостаза – это биологическая система, обеспечивающая сохранение жидкого состояния крови – с одной стороны, предупреждение и остановку кровотечений – с другой путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и достаточно быстрого тромбирования последних при повреждениях [3, 4, 13].

В процессе остановки кровотечения оба механизма взаимосвязаны [2]. Тромбоцитарный тромб останавливает кровотечение лишь в микрососудах с низким артериальным давлением. В более крупных сосудах тромбоцитарный тромб не в состоянии обеспечить надежный гемостаз и здесь главенствующая роль принадлежит коагуляционному гемостазу [11, 12].

В последние годы все больше внимания уделяется изучению роли тромбофилитических состояний как в развитии акушерских осложнений, так и тромбоэмболических осложнений. Проведенный анализ многих исследований позволил выделить тромбофилии в самостоятельную группу причин невынашивания беременности [10].

По данным разных авторов, роль тромбофилии в структуре причин синдрома потери плода составляет 40–75 % [1–4, 6, 7]. Среди приобретенных форм тромбофилии самой распространенной остается АФС.

С началом бурного развития клинической гемостазиологии и иммунологии в 80-90 гг. XX века один за другим были открыты ряд генетических форм тромбофилии, включая мутацию FV Leiden, мутацию протромбина G20210A, полиморфизмы генов, контролирующих систему фибринолиза: PAI-1, 4G/5G, полиморфизмы тканевого активатора плазминогена t-PA I/D, фибриногена-455 A/G, фактора XII и т.д. [3, 4, 13].

По причине тромбофилии происходит до 55% репродуктивных потерь. Термин «тромбофилия» впервые был введен в 1965 году для описания тенденции к венозным тромбозам в одной из норвежских семей с дефицитом антитромбина III (АТ III). Позже этот термин широко внедрился в клиническую практику и стал объединять множество расстройств, сопровождающихся повышенной предрасположенностью к тромбозам, включая как наследственные, так и приобретенные их формы [10, 11, 14].

Цель работы заключалась в исследовании спектра АФА у пациенток с АФС в период пандемии COVID-19

Материал и методы исследований. Обследованы 30 пациенток с АФС и 19 беременных, перенесших коронавирусную инфекцию и находившихся на лечении в родильных домах г. Бухары и Каганского района. Контрольную группу составили 15 женщин с физиологическим течением беременности, обратившихся в Бухарский городской родильный комплекс.

При оценке системы гемостаза определяли активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПТИ), концентрацию фибриногена, активность антитромбина III (АТ III), количество тромбоцитов. Помимо гематологических, биохимических исследований была проведена допплерометрия маточно-плацентарного круга кровообращения с целью выявления нарушений в системе

кровообращения. Допплерометрические исследования беременных проводились в Бухарском областном скрининговом центре и в частной клинике Файзмед врачом Рахматовой Д.

Результаты и обсуждение. Все 30 обследованные пациенток, у которых была диагностирована инфекция COVID-19 и АФС в анамнезе, находились в третьем триместре беременности. У 16 пациенток главным симптомом была лихорадка без значительной лейкопении и лимфопении. У 14 пациенток был выявлен АФС. По состоянию на 25 сентября 2020 года ни у одной из 19 женщин болезнь не прогрессировала до тяжелой степени и не было отмечено ни одного летального исхода (все пациентки были вылечены и выписаны). Гистопатологический анализ плаценты показал, что у 13,5 % была выявлена хорионическая гемангиома и у 14,5% – мультифокальный инфаркт; во всех случаях наблюдалась разная степень отложения фибринина в интерстиции ворсинок или вокруг него под микроскопом, а также увеличились локальные синцитиальные узелки; хориоамнионита не обнаружено.

Таблица № 1. Клинико-лабораторные данные беременных с АФС и COVID-19 в сравнительном аспекте со здоровыми пациентками

Показатель	1-я группа, n=30	2-я группа, n=19	Контрольная группа, n=15
Hb, г/л	84,2±1,3***	83,2±1,3***	99,4±4,3
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,8±0,2**	4,2±0,2	4,8±0,3
Ht, %	32,2±1,0	33±1,0	34,9±1,1
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,8±0,4*	18,7±0,4*	5,7±0,5
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	168,3±11,5***	196,3±11,5	210,2±6,0
СОЭ, мм/ч	22,6±1,1***	27,3±1,1*	19,5±0,6

Примечание: * – различия относительно данных контрольной группы значимы (* – P<0,05; ** – P<0,01; *** – P<0,001)

В нашей общей когорте беременных женщин, инфицированных COVID-19, 8 из 19 пациенток (32,6%) изначально не имели симптомов, связанных с COVID-19. Две из этих женщин первоначально поступили для индукции родов по акушерским показаниям. У обоих развились симптомы, имитирующие акушерские осложнения, но в конечном итоге им был поставлен диагноз COVID-19 как часть широкого дифференциала, как ранее описано этой группой.

Исследование лабораторных данных в динамике беременности у пациенток с АФС и COVID-19, показали, что уровни концентраций гемоглобина и количества эритроцитов были достоверно выше и являются компенсаторно-приспособительной реакцией организма матери. У всех обследованных пациенток имела место анемия: Hb – 84,2±1,3% при пониженных значениях Hb на 7,7%. Отмечена склонность к тромбоцитопении, ускорение СОЭ на 33,1%, лейкоцитозу (табл. 2).

Учитывая высокую значимость COVID-19 и АФС как возникновение фактора риска ТЭО, у этих женщин была изучена система свертывания крови на наличие Д-димеров, ферритина (табл. 3).

Таблица № 2. Клинико-лабораторные данные беременных с АФС и COVID-19 в сравнительном аспекте со здоровыми пациентками

Показатель	1-я группа, n=30	2-я группа, n=19	Контрольная группа, n=15
Протромбиновый индекс (ПТИ), %	96,2±1,1*	66,2±0,2*	121±3,2
Фибриноген, г/л	4,0±0,6***	5,3±0,3***	3,5±0,5

<i>Антитромбин III, мг/л</i>	$74,1 \pm 1,2^{**}$	$59,9 \pm 1,2^*$	$95,6 \pm 1,7$
<i>АЧТВ</i>	$32,1 \pm 1,1^{**}$	$30,7 \pm 2,3^{**}$	$40,3 \pm 1,5$
<i>D -димер нг/мл</i>	$970,2 \pm 6,0^*$	$3096,3 \pm 11,5^*$	$168,3 \pm 11,5$
<i>Ферритин нг/мл</i>	$122,6 \pm 1,1^*$	$327,3 \pm 1,1^*$	$29,5 \pm 0,6$

Примечание: * – различия относительно данных контрольной группы значимы (* – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$)

При исследовании системы гемостаза были выявлены некоторые отклонения: у беременных с COVID-19 наблюдались более выраженные нарушения коагуляционного звена гемостаза по сравнению с контрольной группой. Несмотря на легкое течение заболевания, изменение в системе гемостаза были достоверно выше ($P < 0,01$). Увеличение фибриногена имеет клиническое значение. Уровень D-димера значительно повышается в тяжелых случаях, что является потенциальным фактором риска и основанием для плохого прогноза. У пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, необходимо следить за уровнем АЧТВ, D-димера, ВСК. Вопрос о прекращении антикоагулянтной терапии должен решаться на основании показателей коагулограммы и D-димера.

COVID-19 и АФС представляют собой серьезную угрозу во время беременности, который вполне может быть причиной разных перинатальных осложнений вплоть до антенатальной смерти.

Исходя из текущих клинико-лабораторных исследований заболеваемости, необходимо ожидать, что именно бессимптомное течение и изменение в системе гемостаза достоверно выше и тем самым обращение беременных за медицинской помощью снижается. Наши результаты доказывают, что COVID-19 часто протекает бессимптомно и его следует рассматривать у всех беременных женщин в регионах с высокой распространенностью заболевания.

Достоверно значимые изменения в МППК у беременных с АФС и COVID-19 в сопоставлении с данными контрольной группы отмечены в артерии пуповины – нарастанием ИР $0,72 \pm 0,02$; в маточной артерии – увеличение СДО до $2,26 \pm 0,02$ и ИР до $0,61 \pm 0,02$; в среднемозговой артерии – снижение данных ИР, ПИ и СДО. Такие изменения в маточной артерии и артерии пуповины указывают на повышение сопротивления в периферических отделах, в средней мозговой артерии наблюдалось снижение всех показателей (табл. 3).

Таблица № 3. Показатели допплерометрии маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики у женщин в обследованных группах ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	СДО	ИР	ПИ
<i>1 группа, n = 30</i>			
<i>Маточные артерии</i>	$2,26 \pm 0,02^{***}$	$0,61 \pm 0,02^{***}$	$0,93 \pm 0,05^{***}$
<i>Артерия пуповины</i>	$3,21 \pm 0,02^{***}$	$0,72 \pm 0,02^{***}$	$0,84 \pm 0,08^*$
<i>Средняя мозговая артерия</i>	$2,82 \pm 0,02^{***}$	$0,91 \pm 0,02^{***}$	$1,89 \pm 0,02^{***}$
<i>2 группа, n = 19</i>			
<i>Маточные артерии</i>	$2,06 \pm 0,05^{***}$	$0,48 \pm 0,01$	$0,81 \pm 0,05^{***}$
<i>Артерия пуповины</i>	$3,84 \pm 0,05^{***}$	$0,63 \pm 0,01^{***}$	$0,76 \pm 0,05$
<i>Средняя мозговая артерия</i>	$1,69 \pm 0,05^{***}$	$0,96 \pm 0,03^{***}$	$1,99 \pm 0,02^{***}$
<i>Группа контроля n = 15</i>			
<i>Маточные артерии</i>	$1,89 \pm 0,05$	$0,39 \pm 0,05$	$0,56 \pm 0,02$
<i>Артерия пуповины</i>	$2,65 \pm 0,05$	$1,11 \pm 0,02$	$0,65 \pm 0,05$
<i>Средняя мозговая артерия</i>	$4,65 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,01$	$1,39 \pm 0,02$

Примечание:

* - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P<0,05$; ** - $P<0,01$; *** - $P<0,001$)

При изучении особенностей кровообращения в системе материнско-плацентарно-плод у беременных с АФС и COVID-19 нарушения МППК были выявлены в 30 (68,2%) случаях. Нарушения кровотока в маточных артериях выявлены у 12 (27,2%) пациенток, плодового кровотока – у 8 (18,2%), сочетанные нарушения наблюдалось у 7 (16%) случаев. Также имеется прямая зависимость между степенью тяжести COVID-19 и нарушением кровотока в МППК. У беременных с легкой степенью COVID-19 нарушения в плацентарно-плодовом кровотоке (ППК) не выявляются, при наличии средней и тяжелой степени COVID-19 выявляются значительные изменения в ППК.

Выводы.

1. У беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 и АФС, отмечена гиперкоагуляция, а также нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока.
2. Беременных, перенесших COVID-19, и женщин с АФС необходимо отнести в группу риска по развитию ПН и провести у них своевременную профилактику ПН.
3. Коррекция нарушений в системе гемостаза у беременных с тромбофилией и COVID-19 в период формирования плаценты до завершения инвазии трофобласта необходима не только для пролонгирования беременности, но и для профилактики отдаленных осложнений беременности (тяжелых форм преэклампсии, плацентарной недостаточности, синдрома ограничения роста плода).

Литература:

1. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Громыко Г.Л. и др. Плацентарная недостаточность: Диагностика и лечение: // Учеб. пособие. — Санкт-Петербург., 2017. — С. 32.
2. Дустова Н.К. Особенности течения беременности и её исход в зависимости от степени тяжести преэклампсии // Проблемы биологии и медицины, 2012. Т. 1. С. 129.
3. Дустова Н.К. Гипертоническая болезнь и беременность // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2014. Т.2. С. 86.
4. Ихтиярова Г.А., Аслонова М.Ж., Садуллаева М. Diagnosis and treatment of COVID - 19 for pregnancy// Тиббиётда янги кун. - 2020. - №2 (30/2). - С. 98 – 103
5. Ихтиярова Г.А., Аслонова М.Ж. Оценка морфологических изменений последов у женщин с антенатальной гибели плода / Новый день в медицине № 3 (19) 2017.Узбекистан С.- 4
6. Ихтиярова Г.А., Ходжаева Н.Б., Косимова Н.И. Этиология варикозного расширение вен малого таза при беременности // Проблемы биологии и медицины. Самарканд. 2012г. №1 (68).-С.154-155
7. Мусоев Т.Я., Ашуррова Н.Г., Шодиев Б.В. Результаты лечения варикозного расширения вен органов малого таза у женщин // Republic Scientific Practical Conference “Actual problems in healthcare of motherhood and childhood” 2015; - С.76-77
8. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: report of two cases & review of the literature. J Microbiol Immunol Infect 2019; 52: 501–03.
9. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. Immunity 2020; 52: 583–89.

10. Dustova N.K., Babadanova G.S., Ikhtiyarova G.A. Pathogenetic reasons for the development of varicose disease in pregnant women . Central asian journal of pediatrics - 2(2)2019
11. Ikhtiyarova G. et al. Criteria For Prediction Of Complications In Pregnant Women With Antenatal Fetal Death //International Journal of Research. – 2019. – T. 6. – №. 01. – C. 694-704.
12. Ikhtiyarova G.A., Dustova N.K., Tosheva I.I., KurbanovaZ.Sh, Navruzova N.O. “Clinical manifestations of COVID-19 coronavirus infection in pregnant women, measures for pregnancy and childbirth” Methodical recommendation 2020. –P.10-12
13. Inoyatov A.Sh., Navruzova Sh.I. “Coronavirus infection in children (COVID-19) and pneumonia: etiology, epidemiology, clinical, diagnosis, treatment and prevention methods” Tutorial 2020. P. 12
14. Khasanova D.A., Teshaev Sh.J. Topographic-anatomical features of lymphoid structures of the small intestine of rats in norm and against the background of chronic radiation diseases// European science review Vienna, Austria №9-10 2018, Volume 2. Medical science P. 197-198
15. Nuraliyev N.A., Olimova N.I., Ikhtiyarova G.A. Diagnostic value determination of antibodies to antigens of Microorganisms in women with inflammatory diseases of the pelvic organs // **American journal of medicine and medical sciences № 10(2) 2020 - P. 124-126**
16. Ramsey P.S., Ramin K.D. Пневмония во время беременности [J]. ObstetGynecolClin North Am, 2001, 28 (3): 553-569. DOI: 10.1016 / s0889-8545 (05) 70217-5.
17. Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N. и др. Беременность и перинатальные исходы у женщин с тяжелым острым респираторным синдромом [J]. AmJObstetGynecol, 2004, 191 (1): 292-297. DOI: 10.1016 / j.ajog .2003.11.019.
18. Xu X.T., Chen P., Wang J.F. и др. Эволюция нового коронавируса в результате продолжающейся вспышки в Ухане и моделирование его шипового белка для оценки риска передачи вируса от человека [J] .SciChinaLifeSci, 21 января 2020 г.] .DOI: 10.1007 / s11427-020-1637-5.